

BEST AVAILABLE COPY

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020030081006 A  
 (43)Date of publication of application: 17.10.2003

(21)Application number: 1020030001259  
 (22)Date of filing: 09.01.2003

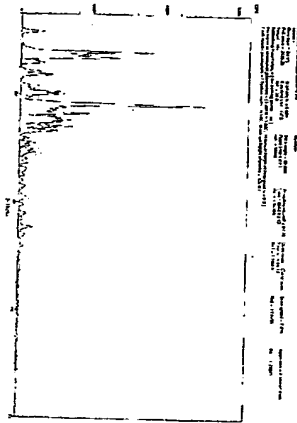
(71)Applicant: HANLIM PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
 (72)Inventor: JUNG, YU SEOP  
 HA, MUN CHEON

(51)Int. Cl. C07D 211 /90

## (54) AMLODIPINE NICOTINATE AND PREPARATION PROCESS THEREOF

## (57) Abstract:

PURPOSE: Amlodipine nicotinate and a preparation process thereof are provided, which amlodipine nicotinate has improved medical efficacy, water solubility, stability, nonabsorption, etc.  
 CONSTITUTION: An amlodipine nicotinate anhydride or hydride is provided, wherein the amlodipine nicotinate hydride has XRD pattern of figure 6. A process for preparing amlodipine nicotinate anhydride or hydride comprises reacting amlodipine with nicotinate in water-containing inert solvent, wherein 95% methanol-isopropanol or water-isopropanol(5:95) mixed solvent are used for recrystallization of the amlodipine nicotinate anhydride or hydride. The amlodipine nicotinate anhydride is prepared by drying an amlodipine nicotinate hydride under reduced pressure at 115 to 125 deg. C.



copyright KIPO 2004

## Legal Status

Date of request for an examination (20030109)  
 Notification date of refusal decision (00000000)  
 Final disposal of an application (registration)  
 Date of final disposal of an application (20050712)  
 Patent registration number (1005049850000)  
 Date of registration (20050722)  
 Number of opposition against the grant of a patent ( )  
 Date of opposition against the grant of a patent (00000000)  
 Number of trial against decision to refuse (2005101002995)  
 Date of requesting trial against decision to refuse (20050510)

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 211/90

(11) 공개번호 특2003-0081006  
(43) 공개일자 2003년10월17일

(21) 출원번호 10-2003-0001259  
(22) 출원일자 2003년01월09일

(30) 우선권주장 1020020020268 2002년04월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인 한림제약(주)  
경기 용인시 유방동 1007

(72) 발명자 정유섭  
경기도수원시팔달구망포동488번지늘푸른벽산아파트101동802호

하문천  
경기도용인시포곡면둔전리인정멜로디아아파트105동1707호

(74) 대리인 박사룡

참사공문 : 없음

(54) 암로디핀 니코티네이트 및 그 제조방법

요약

본 발명은 신규 암로디핀 니코티네이트, 그 수화물 및 그 제조방법에 관한 것이며 본 발명의 신규 암로디핀 니코티네이트 및 그 수화물은 시판중인 암로디핀 베실레이트보다 그 약효가 월등히 우수하며, 물에 대한 용해도, 안정성, 비흡습성 및 정제제형으로의 가공성이 우수하다.

배경기술

도 6

색인어

암로디핀, 암로디핀 니코티네이트

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며,

도 2는 암로디핀 니코티네이트의 H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며,

도 3은 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트로 위는 빛조사전, 아래는 빛조사후의 차트이며,

도 4는 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트로, 위는 흡습성 실험전, 중간은 흡습성 실험후 및 아래는 감압건조후의 H-NMR 차트이며,

도 5는 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 H-NMR 차트이며,

도 6은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 차트이며,

도 7은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 패턴의 피크 리스트 데이터이며,

도 8은 선천성 고혈압 쥐에서 수축기 혈압에서의 암로디핀 베실레이트의 효과를 나타낸 그래프,

도 9는 선천성 고혈압 쥐에서 수축기 혈압에서의 암로디핀 니코티네이트의 효과를 나타낸 그래프,

도 10은 선천성 고혈압 쥐에서의 수축기 혈압의 최고 변화에 대한 암로디핀 베실레이트와 암로디핀 니코티네이트의 용량-반응곡선을 나타낸 그래프이다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 암로디핀 니코티네이트, 그의 수화물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

암로디핀은 그 화학명이 3-메틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸피리딘-3,5-디카복실레이트로 다음의 구조식을 가지며 허혈 치료제 및 고혈압 치료제로서 유용한 강력하고 장기간에 걸쳐 활성을 나타내는 칼슘 통로 차단제이다.

유럽 특허원 공개 공보 제89167호는 암로디핀의 약제학적으로 허용되는 염의 상이한 형태를 다양하게 기술하고 있다. 특히 약제학적으로 허용되는 산부가염은, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산 인산염, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이다. 이들 염중에서, 말레에이트가 특히 바람직한 것으로 기재되어 있다. 그러나 유럽 특허원 공개 공보 제244944호는 벤젠 설포네이트 염이 말레에이트 염보다 다수의 장점이 있는 것으로 기재되어 있다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 벤젠 설포네이트 염의 장점을 검증하였으며 검증 과정에서 암로디핀 벤젠 설포네이트 염이 빛에 매우 약하고, 포화시의 pH가 혈액의 pH에 근접하지 못하는 것을 발견하고 보다 빛에 안정하고 생체 pH에 근접하며 약제학적 제형의 제조에 우수한 새로운 염을 찾기로 하고 수종의 염을 연구하던 중, 암로디핀 니코티네이트가 그 목표에 제일 합당할 뿐만 아니라, 그 약효도 또한 더욱 우수한 놀라운 사실을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 신규의 암로디핀의 니코티네이트 염과 그의 수화물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 신규의 암로디핀 니코티네이트 염과 그의 수화물의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 구성 및 작용

암로디핀은 유리 염기 형태인 것이 유용하나, 실제로, 이는 약제학적으로 허용되는 산과의 염 형태로 가장 적합하게 투여된다. 이러한 목적에 부합될 수 있도록, 약제학적으로 허용되는 염은 (1) 우수한 용해도; (2) 우수한 안정성; (3) 비 흡습성; 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 네가지 물리 화학적 기준을 충족시켜야 한다. 이에 본 발명에서는 공지의 암로디핀의 벤젠 설포네이트 염(암로디핀의 베실레이트 염)과 본 발명의 암로디핀의 니코티네이트 염 2수화물에 대하여 상기에서 언급한 네가지 물리 화학적 기준에 대하여 비교함으로써 암로디핀의 니코티네이트 염 2수화물

이 암로디핀의 벤젠 설포네이트 염보다 약제학적 제형 제조에 우수함을 증명하여 본 발명을 완성하였다.

암로디핀의 벤젠설포네이트 염과 암로디핀의 니코티네이트 염 2수화물을 상기에서 지정한 네가지 물리 화학적 기준을 구체적으로 설정하여 평가하면 다음과 같다.

1. 일반적으로, 양호한 수성 용해도가 양호한 생체 이용에 필요한 것은 당해 분야에서 공지되어 있다. 보다 높은 용해도가 주사 액제를 제형화하는데 필요하나, 통상 1 내지 7.5의 pH에서 1mg/ml 이상의 용해도가 권장된다. 또한, 혈액의 pH(7.4)에 근접하는 pH를 갖는 용액을 제공하는 염이 바람직한데, 이는 생체내에서 쉽게 혼합가능하고 그의 용해도를 변화시키지 않으면서, 필요한 pH 범위로 쉽게 완충화 시킬 수 있기 때문이다.

하기 비교 데이터로부터 알 수 있는 바대로, 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물이 암로디핀 벤젠 설포네이트 염 보다 우수한 용해도 및 혈액의 pH에 근접하는 특성을 나타낸다.

[표 1]

염	용해도(mg/ml)	포화시의 pH
암로디핀 벤젠 설포네이트 (베실레이트)	4.6	6.6
암로디핀니코티네이트	6.8	7.2

\* 증류수 50ml와 초음파를 이용하여 실온에서 최대 용해 mg 값을 구하였으

며, pH 측정은 Fischer Scientific Accument(PH meter 15)를 사용하였다.

\* 하기에서 시행한 NMR 측정은 300MHz FT-NMR Spectrometer(JEOL JNM-LA300)

를 사용하였다.

2. 고체상태에서의 우수한 안정성이 정제 및 캡셀제에 매우 중요한 한편, 용액중에서의 우수한 안정성이 수성 주사제에 필요하다.

화학적 안정성에 대해 선별하기 위해서, 각각의 염을 분말 비히클에서 혼합시켜 정제를 형성시킨다. 정제의 비히클은 50 : 50의 미세결정성 셀룰로오스와 무수 이염기성 인산칼슘의 배합물로 이루어진다. 이어서, 이들은 밀봉 바이알 중에서 50℃, 60% 상대습도하에 3주간 저장한다. 약제 및 임의의 분해 생성물을 메탄올 : 클로로포름(50 : 50)으로 추출하고, 실리카 TLC 판상에 다양한 용매계를 사용하여 분리시킨다. 생성된 분해 생성물의 Rf 값을 확인하고 NMR 상의 Peak를 확인하여 안정성의 우열을 확인하였다. 그 결과를 도 1 및 2에 나타내었다. 여기에서 도 1은 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이며, 도 2는 암로디핀 니코티네이트의 H-NMR 차트로 위는 가혹실험전, 아래는 가혹실험후의 차트이다.

\* TLC 상 분리 : 전개용매조건(CHCl<sub>3</sub>:MeOH:HAC:H<sub>2</sub>O = 40:10:5:2)

암로디핀 벤젠설포네이트 분해생성물 Rf=0.38

\* NMR 상 Peak : 암로디핀 벤젠 설포네이트 ->

가혹실험전 ; 1.67ppm(bs, -NH<sub>2</sub>)에 peak 존재

가혹실험후 ; 1.67ppm의 peak 소멸, 1.90ppm 부근에 broad한

peak 및 불순물 peak 출현

다른 한편 원료자체의 안정성 실험중의 하나로 백열전구(220V, 100W)를 시료로부터 30cm 높이에 설치하고 25-30℃를 유지하면서 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물, 암로디핀 벤젠 설포네이트 각각을 투명한 유리샤알레(100×20

0mm)에 넣고 빛을 조사한 결과 14일만에 암로디핀 벤젠 설포네이트는 노랗게 변색되었다. 따라서 빛에 대한 안정성에서 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물이 보다 안정함을 알 수 있었으며 참고로 시판중인 암로디핀 벤젠 설포네이트(노바스크 정)를 포함하고 있는 정제를 구입하여 동일조건에서 실험한 결과 예상외로 4일만에 변색되는 것을 확인할 수 있었다. 그 결과를 도 3에 나타내었으며, 도 3의 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트에서 위는 빛조사전, 아래는 빛조사후의 차트이다.

\* NMR 상 변화 : 암로디핀 벤젠 설포네이트 ->

빛조사전 ; 1.67ppm(bs, -NH<sub>2</sub>)에 peak 존재

빛조사 14일후 ; 1.67ppm의 peak 소멸, 2.15ppm에 broad한

peak 출현

상기 결과에 의해 암로디핀의 니코티네이트 염 2수화물이 암로디핀의 벤젠 설포네이트 염 보다 안정함이 확인 되었다.

3. 안정한 제형을 제조하기 위해서는 비흡습성 염을 만드는 것이 바람직하다. 약제함량이 높은 고체상태에서, 수분이 흡수된 필름은 가수분해 및 화학적 분해에 대한 인자로서 작용할 수 있다. 약제 또는 그의 염의 흡습성은 보통 불안정성의 원인인 유리 수분에 기여한다.

50℃, 60% 상대습도하에서 14일간 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물과 암로디핀 벤젠 설포네이트의 흡습성 정도를 관찰한 결과 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물은 2수화물을 그대로 유지하였으며, 암로디핀 벤젠 설포네이트는 무수물을 그대로 유지하였다. 그러나 암로디핀 벤젠 설포네이트의 경우 가혹실험 전과 후에 H-NMR을 측정된 결과 -NH<sub>2</sub> 피크의 위치가 1.67ppm 부근에서 2.25ppm 부근으로 변화 되었고 크기도 작아졌으며, 120℃, 감압에서 5시간 건조한 후 다시 H-NMR을 측정하였을 경우 가혹실험 전의 위치인 1.67ppm 부근에서 관찰되었다. 따라서 암로디핀 벤젠 설포네이트는 흡습성과 관련없이 안정성에 다른문제가 있을 수 있음을 나타내었다. 그 결과를 도 4에 나타내었으며, 도 4의 암로디핀 베실레이트의 H-NMR 차트에서, 위는 흡습성 실험전, 중간은 흡습성 실험후 및 아래는 감압건조후의 H-NMR 차트이다.

4. 허용되는 염의 최종 특성으로 간주되는 것은 가공성, 즉 압착특성 및 정제 제조기에 점착하거나 점착하지 않는 능력이다. 고용량 제형에 대해, 우수한 압착성은 정연한 정제의 제조시 매우 중요하다. 저용량 정제에서는, 압착 보조제라 불리는 적절한 희석용 부형제를 사용함으로써 우수한 압착성의 필요성을 다소 감소시킬 수가 있다. 미세결정성 셀룰로오르는 통상적으로 사용되는 압착 보조제이다. 그러나, 어떠한 용량에서도 정제 제조기의 펀치에서의 약제의 점착은 방지되어야 한다. 약제가 펀치 표면에 적재될 경우, 이는 정제 표면에 자국을 남김으로써 이를 바람직하게 사용할 수 없게 만든다. 또한, 이러한 방식의 약제 점착은 정제를 기계로부터 분리시킬 경우에 고탈착력을 요구한다. 실제로 점착성은, 전체 습윤 처리, 부형제의 신중한 선택 및 다량의 점착 방지제(예 : 스테아르산 마그네슘)의 사용에 의해 감소시킬 수 있다. 그러나, 우수한 점착 방지 특성을 갖는 염을 선택함으로써 상기한 점착성 문제를 감소시킬 수 있다.

암로디핀 니코티네이트 염 2수화물과 암로디핀 벤젠 설포네이트의 점착성을 비교하기 위해서, 통상적인 정제 제조기를 사용하여 하기 공정을 수행한다 : 황산 칼슘 이수화물, 미세결정성 셀룰로오르 및 암로디핀 니코티네이트 염 2수화물(47.5:47.5:5)을 함유하는 정제 50개를 제조하고, 정제 펀치에 점착된 물질을 메탄올로 사용하여 추출하고, 그 양을 분광계로 측정한다. 상기 공정을 100, 150, 220, 250 및 300개의 정제로 반복 수행한다. 각각의 수행 후에, 정제 펀치에 점착된 물질을 메탄올로 추출하여 그 양을 측정한다. 그 값을 플롯팅(plotting)하고, 이로부터 작성된 선의 기울기로부터 평균값을 계산한다. 상기한 바와 같은 공 정을 암로디핀 벤젠 설포네이트에 대해서도 반복 수행한다. 정제 펀치에 대해 점착성인 것으로 측정된 암로디핀의 양은 암로디핀 벤젠 설포네이트에 대한 상대적인 비율로 표 2에 나타내었다.

표 2

염	점착성	
	정제 c당 암로디핀( $\mu$ g)	벤젠 설포네이트에 대한 상대적 비율
니코티네이트	0.44	36.7%
벤젠 설포네이트	1.20	100.0%

\* 주 :대한민국특허 1995-0006710호 --> 벤젠 설포네이트 : 1.17 $\mu$ g

(오차범위  $\pm 3\%$  이내)

명백히 니코티네이트는 벤젠 설포네이트에 비해 탁월한 점착방지 특성을 갖는다. 따라서, 니코티네이트 염 2수화물은 벤젠 설포네이트 보다 약제학적 제형의 제조에 매우 적합한, 우수한 용해도, 우수한 안정성, 비흡습성 및 우수한 가공성의 염이다.

본발명을 더욱 쉽게 이해하기 위해서, 하기 실시예를 참고로 예시하나 본발명을 이에 한정하는 것은 아니다.

#### 실시예 1

##### 암로디핀 니코티네이트 염 및 그의 수화물 제조방법

암로디핀(10.0g, 24.45 mmole)을 95% 공업용 메틸화 주정(40.0ml)중에서 완전히 녹인다음, 이것을 95% 공업용 메틸화 주정(10.0ml)에 슬러리화 시킨 니코틴산(3.0g, 24.37mmole)에 가한다. 이 용액을 서서히 가온시켜 환류상태로 3시간 반응 시킨후, 이어서 5 $^{\circ}$ C 이하로 냉각하면 암로디핀 니코티네이트 염 수화물이 형성되며 이를 여과시키고 공업용 이소프로판올(20.0ml)로 세척한다.

얻어진 염을 95% 메탄올 : 이소프로판올(1:9) 또는 물 : 이소프로판올(5:95) 용액(40.0ml)에 가온하여 완전히 녹인 후 서서히 실온에서 교반하고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각한 다음 생성된 결정을 여과하여 이소프로판올(20.0ml)로 세척 후, 감압하에 80 $^{\circ}$ C에서 5시간동안 건조시킨다.

하기 분석치를 갖는 2수화물염 11.0~11.3g을 수득하였다. 그 결과는 도 5의 H-NMR 차트에 나타내었다.

수율 : 79.3~81.4%

용점 : 174~176 $^{\circ}$ C

H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 9.17(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.91(s, 1H),

6.99 ~ 7.30(m, 5H), 5.31(s, 1H), 4.69(gq, 2H), 4.00(m, 2H)

3.76(bs, 2H), 3.55(s, 3H), 3.18(bs, 2H), 2.21(s, 3H),

1.15(t, 3H)

도 6은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 차트이다.

도 7은 실시예 1에서 제조된 암로디핀 니코티네이트의 XRD 패턴의 피크 리스트 데이터이다.

\* XRD 모델명 ; Rigaku Rotaflex 12Kw XRD-2000

LOD(건조감량실험) : 상기염 200mg을 정밀하게 취한 다음 120 $^{\circ}$ C, 5mmHg 이하

감압하에서 5시간 동안 건조한 후 중량차이에 의해 2수화

물임을 확인

#### 실시예 2

##### 암로디핀 니코티네이트 염 무수물 제조방법

실시예 1에서 얻은 암로디핀 니코티네이트 염 수화물을 감압하에 115 $^{\circ}$ C ~ 125 $^{\circ}$ C에서 5시간 건조하여 암로디핀 니코

티네이트 염 무수물을 얻었다.

용점 : 176-177℃

계산치(%) : C; 58.70 H; 5.68 N; 7.90

실측치(%) : C; 58.62 H; 5.65 N; 7.94

## 실험예 1

### 암로디핀 베실레이트와 암로디핀 니코티네이트의 약효비교실험

#### 1. 서론

본 실험은 2종류의 시험물질인 암로디핀 베실레이트( Amlodipine besylate)와 본 발명의 암로디핀 니코티네이트(Amlodipine nicotinate)에 대한 심장순환계 약리효과를 측정/비교하기 위하여 수행되었다. 실험 항목으로서는 선천성 고혈압쥐에서의 항고혈압작용을 측정하는 in vivo 활성 측정법을 사용하였다.

#### 2. 실험방법

##### (1) 시약

암로디핀 베실레이트(M.W. 567.05) 및 암로디핀 니코티네이트(M.W. 531.0)를 증류수에 용해하여 투여하였다. 실험에 사용된 모든 약물 및 시약들은 사용직전에 조제하였다.

##### (2) 실험동물

선천성 고혈압쥐 (SHR, 웅성, 13-14주령)는 일본의 찰스 리버(Charles River)사로부터 구입하였으며, 항온(22.5 ± 1℃), 항습(55 ± 5%) 및 12시간 간격으로 명암이 자동 조절되는 청정 동물 사육실에서 안정화된 후 실험에 사용되었다.

##### (3) 선천성 고혈압쥐 (SHR)에서의 항고혈압작용

SHR은 수축기혈압이 170 mmHg 이상인 것만을 사용하였으며, 1군당 6-8마리로 하였다. 혈압 측정은 실험동물의 꼬리로부터 혈압을 측정하는 방법인 테일-컷 방법(tail-cuff method)을 이용하여, Multichannel 8000 (TSE사, 독일)으로 측정하였다. 혈압을 원활하게 측정하기 위하여, 실험동물을 37℃의 항온 box에서 약 10분간 warming하였다. 시험물질 1, 3 및 10 mg/kg 용량을 증류수 (0.5 ml/100g rat)에 용해하여 경구투여 하였다. 혈압 측정은 약물 투여전, 약물투여 2, 4, 6, 8, 10, 24 시간후에 이루어졌다.

##### (4) 통계

모든 실험결과는 mean ± S.E.M. 으로 표시하였고, 실험결과의 통계분석은 미국 잔델 캠파니(Jandel Co.)의 Sigma Stat 프로그램을 이용하여, unpaired t-test 및 one-way analysis of variance (ANOVA)로 처리하였고, 2차검정은 Dunnett multiple comparisons test로 하였다.

#### 3. 실험결과

선천성 고혈압쥐에 대한 시험물질 암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 니코티네이트의 항고혈압효과를 측정한 실험결과를 도 8 내지 도 10 및 표 3 및 표 4에 나타내었다. 암로디핀 베실레이트(도 8, 표 3), 암로디핀 니코티네이트(도 9 및 표 3) 모두 다 용량 의존적으로 혈압을 강하시켰으며, 이때 혈압강하 양상은 모든 투여군에서 비슷하게 나타났다. 시험물질 투여 2시간 후부터는 유의성 있는 항고혈압효과가 나타나기 시작하여, 투여 2 - 6 시간 사이에 최대효과가 나타났다. 이들 항고혈압효과는 투여 10시간 이상 지속되었고, 특히 10 mg/kg의 고용량에서는 투여 24시간 후에도 여전히 유의성 있는 항고혈압효과를 나타내는 지속성을 보였다. 각 투여용량에 대한 최대 항고혈압효과만을 따로 도 10에 나타내었는데, 이때 1 mg/kg 용량에서의 암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 니코티네이트의 최대 항고혈압효과는 각각 -7.0 ± 1.66, -10.20 ± 2.71% (p<0.05 vs. Amlodipine besylate) 이었고, 3 mg/kg 용량에서는 각각 -25.0 ± 1.98, -26.8 ± 3.22% 이었으며, 10 mg/kg의 고용량에서는 각각 -38.7 ± 2.18, -40.9 ± 2.08% 로 나타나, 1 mg/kg 용량에서는 상당한 유의성이 있었다. 한편, ED<sub>20</sub> 수치 (혈압을 20% 억제하는 용량, 95% 신뢰구간) 는 암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 니코티네이트 2.48 ± 0.46, 2.19 ± 0.57 mg/kg 으로 나타났다(표 4).

[표 3]

Sample 명 \ 투여량	1mg/kg	혈압강하 강도	3mg/kg	혈압강하 강도	10mg/kg	혈압강하 강도
Amlodipine besylate	-7.0± 1.66	1.00	-25.0± 1.98	1.00	-38.7± 2.18	1.00
Amlodipine nicotinate	-10.20± 2.71	1.46	-26.8± 3.22	1.07	-40.9± 2.08	1.06

[표 4]

Sample 명	용 량(mg)	약 효 강 도
Amlodipine besylate	2.48± 0.46	1.00
Amlodipine nicotinate	2.19± 0.57	1.13

#### 4. 결론

암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 니코티네이트에 대하여 선천성 고혈압쥐에서의 항고혈압작용을 측정한 결과, 이들 물질의 혈압강하양상은 각 농도에서의 최대 혈압강하효과를 비교할 때, 광학활성 암로디핀 니코티네이트 1 mg/kg 농도 ( $p < 0.05$  vs. Amlodipine besylate)에서 암로디핀 베실레이트보다 1.46배 우수한 약효를 확인할 수 있었다. 한편, 항고혈압작용에 대한 ED<sub>20</sub> 수치를 비교해 볼 때, 광학활성 암로디핀 니코티네이트가 암로디핀 베실레이트에 비해 1.13배 강한 것으로 나타났다.

#### 발명의 효과

이상에서 입증된 바와 같이 본 발명의 신규 암로디핀 니코티네이트 및 그 수화물은 시판중인 암로디핀 베실레이트에 비하여 그 약효가 우수할 뿐만 아니라, 물에 대한 용해도, 안정성, 비흡습성 및 제제 제형으로의 가공성이 우수하다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

암로디핀 니코티네이트 무수물 또는 수화물.

##### 청구항 2.

제 1항에 있어서 암로디핀 니코티네이트 수화물이 2수화물인 암로디핀.

##### 청구항 3.

제 2항에 있어서, 도 6의 XRD 패턴을 가지는 수화물.

##### 청구항 4.

암로디핀을 수분함유 불활성 용매중에서 니코틴산과 반응시켜 암로디핀 니코티네이트 무수물 또는 그 수화물을 제조하는 방법.



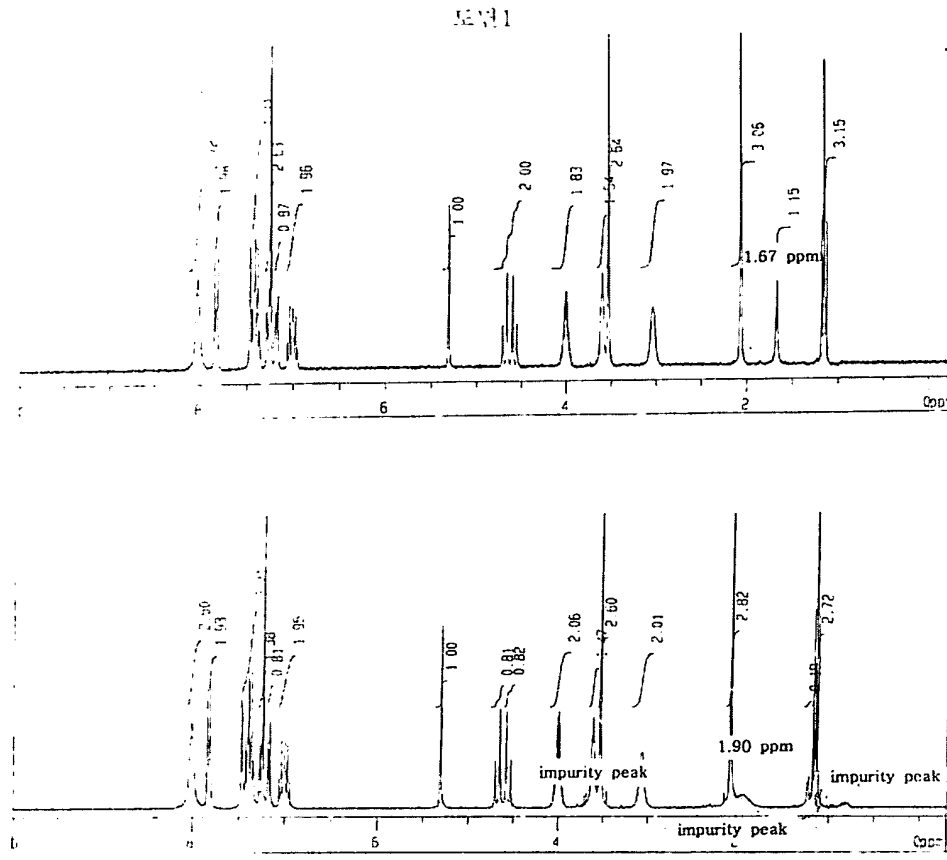
청구항 5.

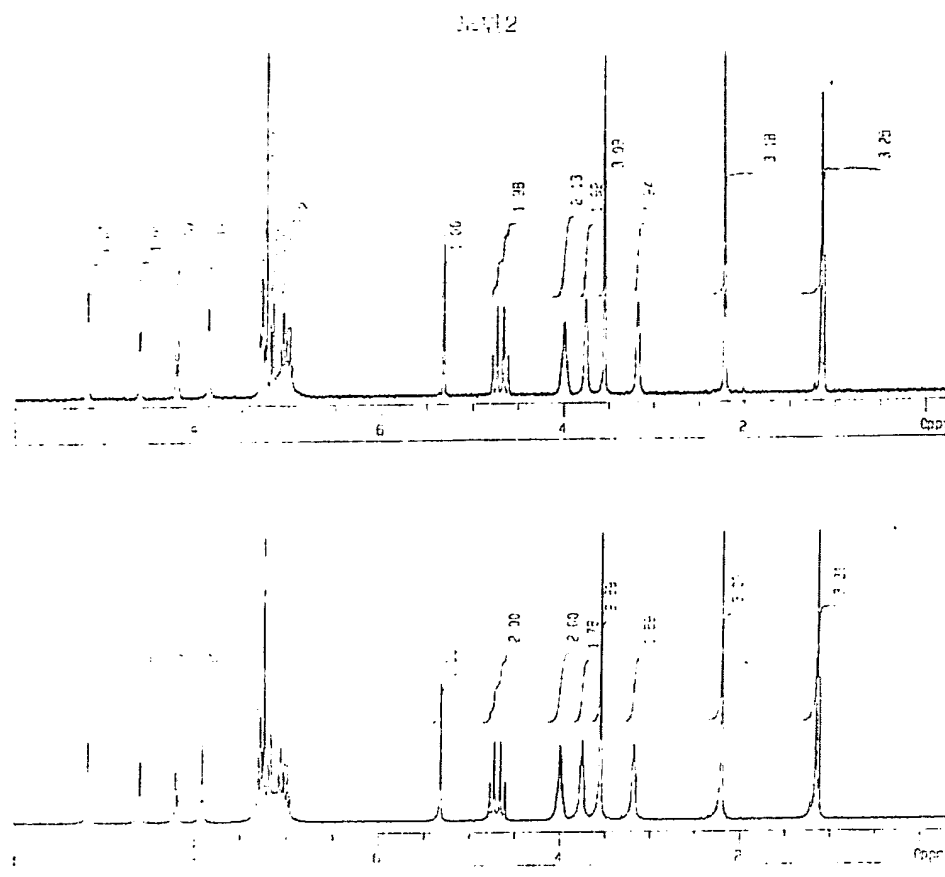
제 4항에 있어서, 95% 메탄올-이소프로판올 또는 물-이소프로판올 (5 : 95) 혼합용매로 재결정하는 방법.

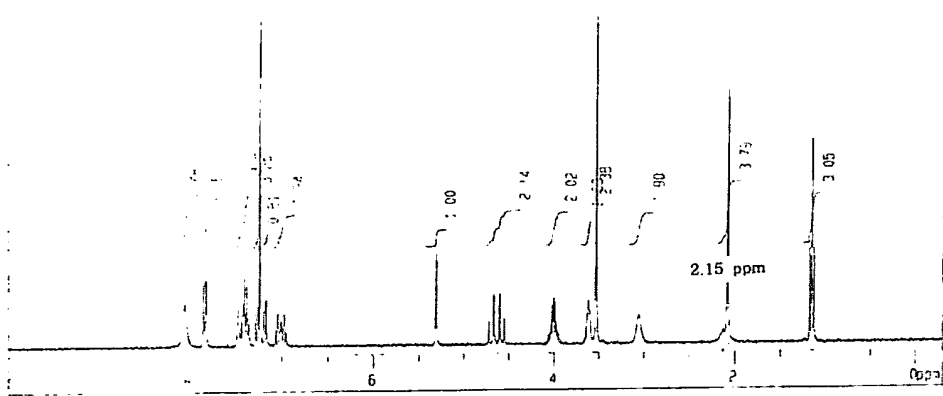
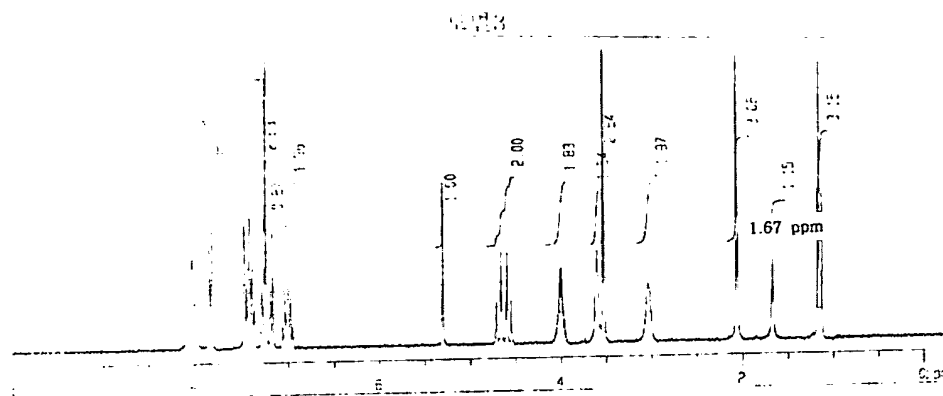
청구항 6.

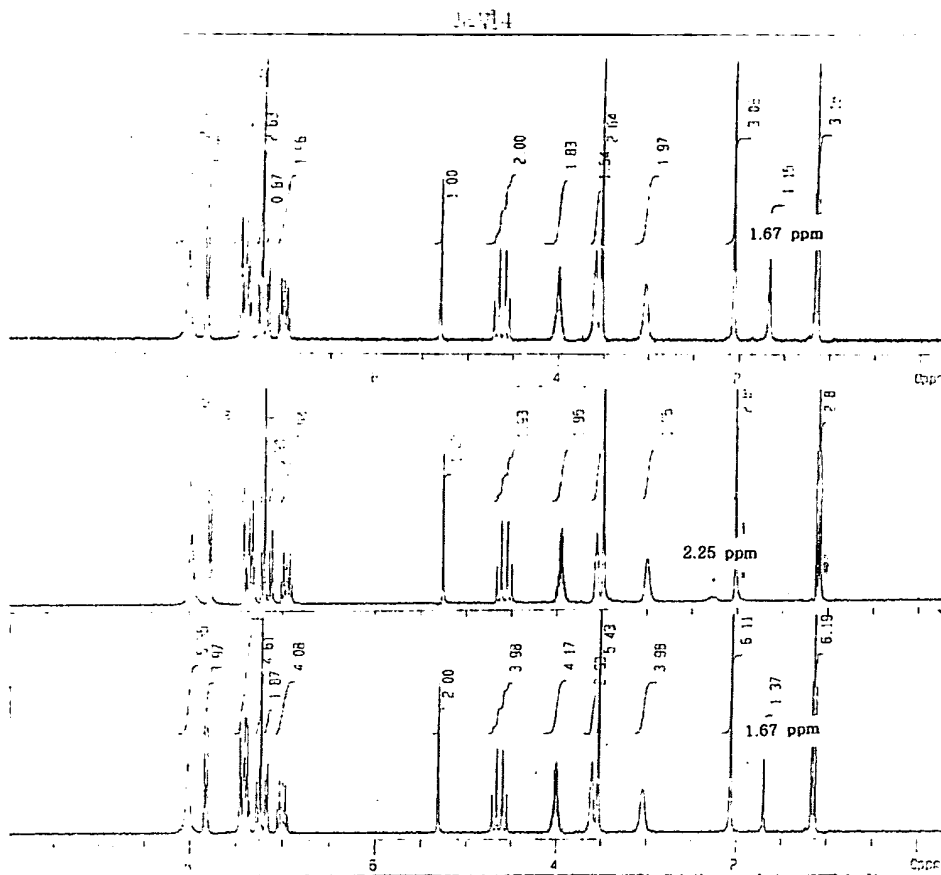
암로디핀 니코티네이트 수화물을 감압하에 115-125℃에서 건조시켜 암로디핀 니코티네이트 무수물을 제조하는 방법.

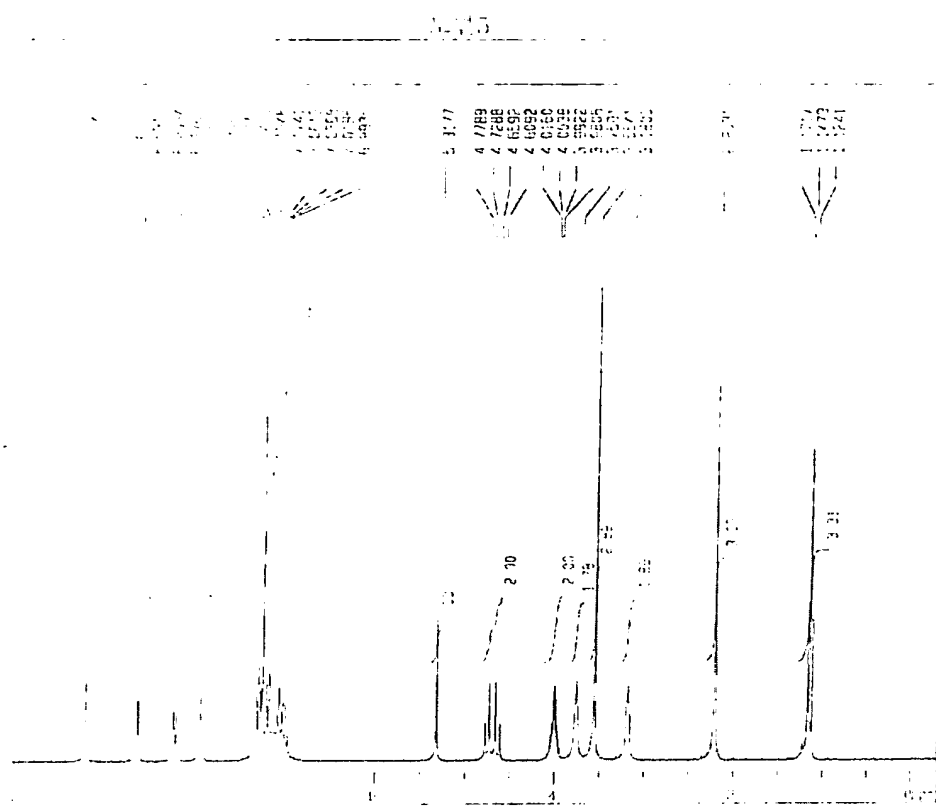
도면





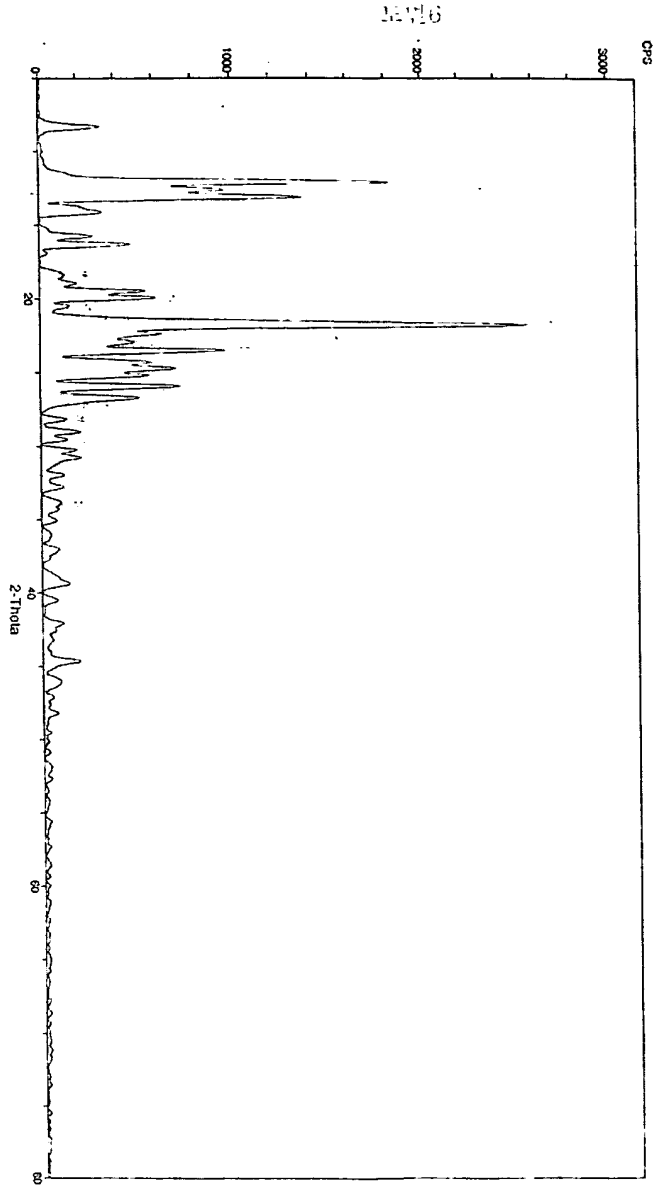






# PEAK SEARCH DATA

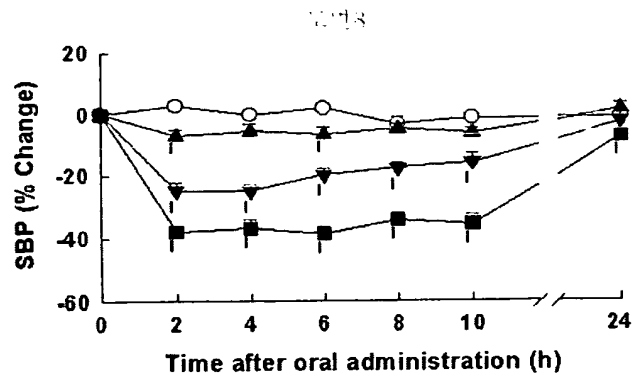
File name: C:\MSD000\013456789  
 Operator:   
 Data type: Binary  
 Start angle: 5.000  
 Stop angle: 60.000  
 Sampling interval: 0.020  
 Scan mode: Continuous  
 Scan speed: 7.000  
 Full scale: 3156.25  
 Counting unit: CPS  
 Fixed line: 2.00  
 Date: 2002-03-13  
 Time: 15:16:17  
 Target: Cu  
 KV: 20.0  
 MA: 100.0  
 K $\alpha$ : 1.54178  
 K $\alpha$ 2: 1.54433  
 K $\beta$ : 1.38217  
 Smoothing Parameter: 1  
 Smoothing points: 31  
 Background estimation parameters: 1  
 Minimum height of background: 0.01  
 Peak search parameters: 1  
 Typical width: 0.10, Minimum height of peaks: 100.0



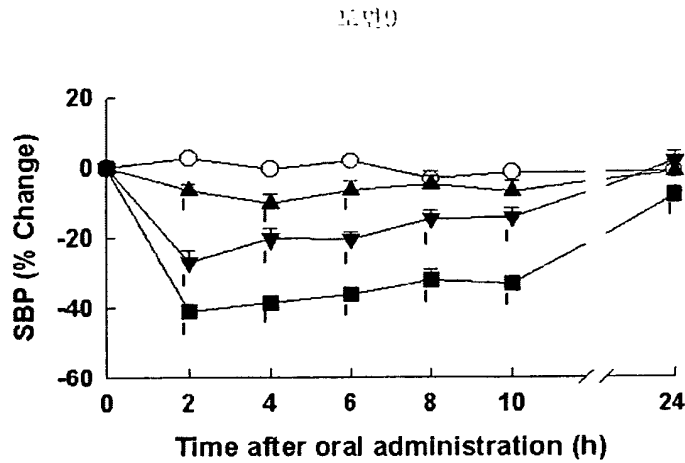
## PEAK LIST DATA

File name:	C:\WB2000\Quartz-wet	Operator:	
Memo:		Start angle =	80.000
Data type:	Binary	Fixed time =	2.00
Fuel name:	C316.25	Counting unit =	SPS
Target:	Cu	KV =	30.0
Coating:		MA =	100.0
Coating parameters:	[Smeared points = 21]		
Data type of emission pattern:	[Fitted = 1.000]		
Peak data parameters:	[Typical width = 0.100, Minimum height of background = 0.0]		
		Sampling interval =	0.020
		Scan mode =	Continuous
		Date =	2002-03-18
		Time =	15:18:16
		Ka1 =	1.547630
		Ka2 =	1.544623
		Kb =	1.39217

No.	2.7103	d.6000	Interm. Ratio	F.V.M.H.	No.	2.7103	d.6000	Interm. Ratio	F.V.M.H.
1	8.620	11.6226	103.7	0.4 0.2712	49	20.640	3.1021	118.5	5 0.1993
2	8.230	10.9731	329.4	13 0.4632	47	28.140	3.1710	142.6	6 0.3853
3	11.420	17.0742	117.3	9 0.5334	48	28.580	3.0718	146.4	6 0.3924
4	11.450	17.0748	117.3	9 0.5334	49	29.500	3.0278	149.3	6 0.3973
5	12.080	7.5203	1069.0	71 0.4520	50	30.500	2.9592	151.7	6 0.4024
6	12.640	7.0029	871.0	38 1.5535	51	30.700	2.9122	151.8	6 0.4031
7	12.650	6.9838	864.4	33 1.0130	52	31.650	2.8702	150.1	4 0.7371
8	13.700	6.7850	2715.3	63 0.4131	53	32.150	2.8232	151.2	5 0.4734
9	13.700	6.6544	2715.3	63 0.2443	54	32.800	2.7303	121.2	5 0.4594
10	13.650	6.3851	240.1	10 0.6373	55	33.800	2.6516	110.7	4 0.5294
11	14.120	0.2721	330.7	13 0.6316	56	33.620	2.6427	102.8	4 1.0084
12	13.720	5.5731	2609.9	11 0.3384	57	38.650	2.3060	101.4	4 0.5901
13	13.720	5.5731	2609.9	11 0.3384	58	38.650	2.3060	101.4	4 0.5901
14	13.340	4.8518	1272.6	16 0.4472	59	42.040	2.1492	117.1	5 0.6144
15	18.400	4.8216	135.4	5 0.6716	60	44.620	2.0037	202.8	8 0.4612
16	10.650	4.7200	117.0	5 1.3577					
17	10.650	4.5903	201.0	8 0.6276					
18	10.650	4.5903	201.0	8 0.6276					
19	10.460	4.5613	502.8	22 0.3800					
20	10.660	4.5154	356.0	15 0.6754					
21	10.630	4.4570	610.5	24 0.3739					
22	20.440	4.3448	164.5	6 0.4436					
23	20.440	4.3448	164.5	6 0.4436					
24	21.500	4.2529	124.7	6 0.5745					
25	21.500	4.2529	124.7	6 0.5745					
26	21.500	4.1389	1267.7	50 0.2676					
27	21.750	4.0341	2582.8	100 0.4559					
28	21.580	4.0078	1408.0	53 0.2282					
29	21.580	4.0078	1408.0	53 0.2282					
30	22.620	3.9068	428.2	17 2.0771					
31	22.640	3.8766	506.2	20 2.6725					
32	23.250	3.7240	414.0	16 1.1043					
33	23.620	3.7623	671.5	38 0.4168					
34	24.340	3.6555	1171.9	51 0.4168					
35	24.340	3.6555	1171.9	51 0.4168					
36	24.720	3.6014	721.6	23 1.2560					
37	24.860	3.5673	461.0	10 0.0027					
38	25.100	3.5134	670.7	22 0.4032					
39	25.620	3.4317	1371.2	42 0.4111					
40	26.640	3.3615	563.2	22 0.2123					
41	26.300	3.3635	108.6	4 2.1345					
42	26.650	3.3411	658.1	20 0.4274					
43	26.650	3.3411	658.1	20 0.4274					
44	27.050	3.2924	461.3	18 0.4156					
45	27.100	3.2831	144.2	8 0.2827					

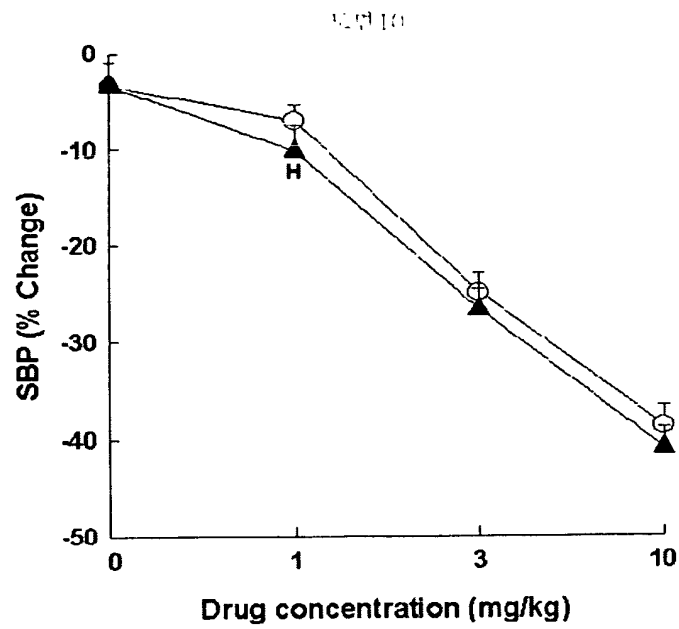


Effects of Amlodipine besylate on systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats. Vehicle (○), 1 (▲), 3 (▼), 10 mg/kg (■). Values are mean percentage  $\pm$  S.E.M. (n=6-8). \*p<0.05, compared with vehicle group.



Effects of Amlodipine nicotinate on systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats. Vehicle (○), 1 (▲), 3 (▼), 10 mg/kg (■). Values are mean percentage  $\pm$  S.E.M. (n=6-8). \*p<0.05, compared with vehicle group.





Dose-response curves for the maximal changes of systolic blood pressure (SBP) in conscious spontaneously hypertensive rats, Amlodipine besylate(○), Amlodipine nicotinate(▲). Values are mean percentage  $\pm$  S.E.M. (n=6-8). \*p<0.05, as compared with Amlodipine besylate.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**